

Zur Diagnostik der Leberepithelverfettung

Ein Vergleich anamnestischer, klinischer,
blutchemischer und histologischer Kriterien

von

Ulrike Schink, geb. Schauenburg

aus Hamburg-Fuhlsbüttel

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling)

Zur Diagnostik der Leberepithelverfettung

Ein Vergleich anamnestischer, klinischer,
blutchemischer und histologischer Kriterien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulrike Schink, geb. Schauenburg
aus Hamburg-Fuhlsbüttel

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	1
Ergebnisse	3
Anamnestische Daten	3
Blutchemische Befunde	4
Histologische Befunde	4
Korrelationsstudien	5
Diskussion	7
Zusammenfassung	12
Abbildungen	14
Literaturverzeichnis	18



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Der Krankheitswert einer Leberepithelverfettung ist umstritten. Einigkeit besteht jedoch darüber, daß diese Störung nur unter pathologischen Bedingungen auftritt und deshalb einer Behandlung bedarf. Grundlage der Therapie, die auch heute noch auf der Ausschaltung ätiologischer Noxen beruht, ist die Sicherung der Diagnose durch anamnestische-, klinische-, blutchemische- und histologische Kriterien, über die im Folgenden berichtet wird.

Insbesondere soll untersucht werden, welche Beziehungen zwischen den verschiedenen diagnostischen Parametern bestehen.

Klinisches Material und Methodik

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von 100 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen aus den Jahren 1966 bis 1969. Die Diagnose einer Leberepithelverfettung war in allen Fällen gesichert.

Die Erfassung anamnestischer und klinischer Daten konzentrierte sich auf den Nachweis von Übergewicht, chronischem Alkoholabusus, diabetischen Stoffwechselstörungen und Hepatitis.

An blutchemischen Befunden wurden der Bromthaleintest, das Gesamtbilirubin, die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, das Gesamtcholesterin, die alkalische Phosphatase, die Lactat-Dehydrogenase und die Elektrophorese ausgewertet.

Für die histologische Beurteilung der Verfettungsintensität wurde eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen (Abb.1):

- a) geringgradig- bis mäßig ausgeprägte Leberepithelverfettung (Grad I);
- b) ausgeprägte Leberepithelverfettung, jedoch weniger als 50% des Parenchyms (Grad II);
- c) Fettleber mit noch einzelnen nicht verfetteten Parenchympartien (Grad III);
- d) Fettleber ohne erhaltenes Parenchym (Grad IV);

Darüber hinaus wurde unterschieden zwischen Verfettung mit und Verfettung ohne Mesenchymaktivierung. Unter

dieser Mesenchymaktivierung ist lediglich die Vermehrungs- und Wachstumstendenz der Zell- und Gewebsformationen zu verstehen, die nicht dem eigentlichen epithelialen Parenchym oder dem Gallengangsystem angehören, also der Glissonfelder, sowie des zellulärfaserigen Grundgerüsts des Läppchens mit dem funktions- und potenzreichen Sternzellsystem (4).

Die Mesenchymaktivierung wurde unterteilt in Sternzellaktivierung, periportale Mesenchymreaktion und Mischformen (Abb. 1).

Alle Resultate sind in Form von Diagrammen und Tabellen dargestellt. Die Korrelationsstudien erfolgten mit dem χ^2 -Test.

Ergebnisse

Anamnestische und klinische Daten

Die Auswertung der anamnestischen und klinischen Daten ergab, daß 86 (86%) der 100 Untersuchten übergewichtig waren. Das durchschnittliche Gesamtübergewicht betrug 23% des Normalgewichtes (Tab. des Life Extension Institute), bei 84 Patienten (84%) konnte ein chronischer Alkoholabusus, bei 16 Probanden (16%) in der Anamnese eine Hepatitis und bei 15 (15%) eine diabetische Stoffwechselstörung nachgewiesen werden (Abb. 2). Der Anteil der Über-

gewichtigen betrug bei den Alkoholikern 72 von 84, in der Hepatitisgruppe 13 von 16 und bei den Diabetikern 13 von 15 (Abb. 2).

Blutchemische Befunde

Der Bromthaleintest war bei 90 Patienten (90%), die SGOT bei 66 (66%) und die SGPT bei 58 Patienten (58%) pathologisch. Das Gesamtcholesterin wurde bei 27 (27%), das Gesamtbilirubin bei 22 Patienten (22%) erhöht gefunden. In 27 Fällen lag eine Dysproteinämie vor. Die bei 90 Patienten gleichzeitig bestimmte alkalische Phosphatase ergab 15 mal (16,7%) einen Anstieg. Die bei 93 Probanden untersuchte LDH war in 9 Fällen (9,7%) erhöht (Abb. 3).

Histologische Befunde

Die histologische Auswertung der Leberbiopsiezyylinder ergab bei 25 Patienten (25%) Grad I, bei weiteren 37 Patienten (37%) Grad II, bei 36 Patienten (36%) Grad III und bei 2 Patienten (2%) Grad IV der Leberepithelverfettung. In 9 Fällen mit Grad I war eine Mesenchymaktivierung nachzuweisen, davon 7 mal der Periportaltyp, 1 mal der Sternzelltyp und 1 mal der Mischtyp. Bei Patienten mit

Grad II der Leberepithelverfettung fanden wir eine Mesenchymaktivierung in 12 Fällen, 5 mit Sternzelltyp, 4 mit Mischtyp und 3 mit Periportaltyp. Grad III der Leberepithelverfettung zeigte 23 mal eine Mesenchymaktivierung, davon in 11 Fällen einen Mischtyp, in 9 Fällen den Periportaltyp und in 3 Fällen den Sternzelltyp.

Die beiden Patienten mit Grad IV der Leberepithelverfettung hatten 1 mal einen Mischtyp und 1 mal einen Periportaltyp der Mesenchymaktivierung. In Abb. 4 sind die histologischen Befunde zusammenfassend dargestellt.

Korrelationsstudien

Der statistische Vergleich aller anamnestischen, klinischen, blutchemischen und histologischen Kriterien führte im einzelnen zu folgenden Resultaten:

Der Verfettungsgrad nahm mit steigendem Übergewicht zu ($0,025 > p > 0,012$). Die Zeichen der Mesenchymaktivierung fanden sich bei den Verfettungsgraden III und IV häufiger als bei den geringgradigen Leberepithelverfettungen ($0,025 > p > 0,01$). Der Bromthaleintest, der bei 90 von 100 Patienten pathologisch war, ließ mit dem Grad der Verfettung keine Korrelation erkennen ($0,9 > p > 0,8$).

SGPT und SGOT waren bei den stärkeren Verfettungsgraden III und IV häufiger pathologisch als bei den Verfettungsgraden I und II ($0,025 > p > 0,01$). Bei allen übrigen gemessenen blutchemischen Parametern fanden sich keine eindeutigen Korrelationen zum Grad der Verfettung. Interessant war die Beobachtung, daß die Mehrzahl der Patienten mit Dysproteinämie gleichzeitig eine Mesenchymaktivierung aufwies.

Diskussion

Die anamnestischen und klinischen Daten des untersuchten Krankengutes bestätigen die allgemein herrschende Auffassung über die Ätiologie der Fettleber. Die Hungerfettleber, die in den Kriegs- und Nachkriegsjahren eine wichtige Rolle spielte, ist heute nicht mehr vertreten. Gegenwärtig werden Überernährung, Alkoholabusus, diabetische Stoffwechselstörungen und Hepatitis als die häufigsten induzierenden Faktoren der Leberepithelverfettung diskutiert (19). Im Gegensatz zu den Angaben von Wildhirt, in denen der Diabetes als ätiologischer Faktor der Leberepithelverfettung an erster Stelle steht (19), wurde in unserem Krankengut das Übergewicht am häufigsten gefunden. Der Anteil der übergewichtigen Patienten war auch in den Gruppen mit Diabetes, Hepatitis und Alkoholabusus sehr hoch (Abb. 2). Das durchschnittliche Gesamtübergewicht nahm mit steigendem Verfettungsgrad zu. Knick beobachtete bei seinen Probanden mit pathologischen T_3 -Werten ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen von Fettleibigkeit und Leberepithelverfettung (10). Demnach scheint der Überernährung wohl die entscheidende Rolle in der Pathogenese der Fettleber zuzukommen.

Auffallend bei unseren Kranken war der hohe Prozentsatz mit chronischem Alkoholabusus, der mit 84% sehr viel höher liegt als bei anderen Autoren (3,7,10,1). Die Ursache wird weniger in der regionalen Verschiedenheit des Alkoholkon-

sums zu suchen sein, wohl mehr aber in der nicht einheitlichen Definition des chronischen Alkoholabusus und des chronischen Alkoholismus. Der in unserer Studie angegebene chronische Alkoholabusus bezieht sich auf anamnestisch angegebene Alkoholmengen von mehr als 80 g pro Tag.

Da die Patienten hinsichtlich ihrer Trinkgewohnheiten eher unter- als übertreiben, kann dieser Grenzwert jedoch auch etwas höher liegen. Die von uns untersuchten Probanden müssen fast ausnahmslos den Biertrinkern zugeordnet werden.

Der Anteil der Patienten mit diabetischen Stoffwechselstörungen betrug in unserem Kollektiv 12%. Ähnliche Zahlen werden auch von anderen Autoren mitgeteilt, lediglich Wildhirt gibt einen höheren Prozentsatz an (19).

Die Bedeutung der Hepatitis für die Ätiologie der Leber-epithelverfettung ist umstritten. Der Anteil der Patienten mit einer Hepatitisanamnese war bei uns mit 16% vergleichsweise gering. Kinzelmeier konnte einen Anteil von 40% nachweisen (20), Wildhirt dagegen fand nur einen Prozentsatz von 3,9% (19).

Die histologischen Befunde zeigten, daß etwa die Hälfte der übergewichtigen Patienten mit Fettleber eine Mesenchymaktivierung aufwies. Bei den stärkeren Verfettungsgraden war sie häufiger als bei den geringen. Allerdings bestehen gewisse Schwierigkeiten, aus dem morphologischen Bild einer

Mesenchymaktivierung ätiologische und pathogenetische Rückschlüsse zu ziehen, da sowohl der primär degenerative Prozess wie auch eine Entzündung dasselbe morphologische Substrat haben können. So kann das proliferierende Mesenchym einmal Ausdruck und morphologisches Äquivalent einer Reaktion auf degenerative Prozesse des Parenchyms sein und zum anderen die gewebliche Manifestation einer Entzündung darstellen (4).

Bei der Bewertung der Laboruntersuchungen konnte in Übereinstimmung mit anderen Autoren (8,9) festgestellt werden, daß der Bromthaleintest am ehesten die Vermutungsdiagnose einer Leberepithelverfettung gestattet. Wichtig ist, daß schon im leichtesten Stadium der Fettleber die Bromthaleinprobe häufig als einzige von den übrigen Leberfunktionsprüfungen pathologisch ausfällt (9). Bei den höheren Verfettungsgraden III und IV war die Bromthaleinretention in 36 von 38 Fällen erhöht. Aufgrund der statistischen Untersuchungen ließ sich zeigen, daß der Bromthaleintest bei Patienten mit mesenchymaler Proliferation nicht häufiger pathologisch war als bei denen ohne mesenchymale Reaktion.

Verschiedene Auffassungen bestehen über die Bedeutung der Serumtransaminasen für die Diagnostik der Leberepithelverfettung. Kalk fand erst im Stadium III eine signifikant höhere Zahl pathologischer Serumtransaminasen. Hierbei ist zu beachten, daß Kalk im histologischen Bild nur drei

Stadien der Leberepithelverfettung unterscheidet:

Stadium I, die reine Fettleber; Stadium II, die Fettleber mit mesenchymaler Reaktion und Bindegewebsvermehrung; Stadium III, die Zirrhose als Folge der Fettleber.

Wir fanden bereits bei Verfettungsgrad I ($n = 25$) in 13 Fällen eine SGOT- und in 10 Fällen eine SGPT-Erhöhung.

Wie anhand der Vergleichsstudien bewiesen werden konnte, nimmt der prozentuale Anteil an pathologischen Transaminasewerten mit steigendem Verfettungsgrad zu. Bei Grad III und IV ($n = 38$) waren die SGOT in 31, die SGPT in 28 Fällen erhöht. Zudem waren die Transaminasen bei Probanden mit mesenchymaler Reaktion häufiger pathologisch als bei denen ohne mesenchymale Reaktion.

Von den sonstigen laborchemischen Untersuchungen scheinen die Bestimmung des Bilirubins, des Gesamtcholesterins, der alkalischen Phosphatase und der LDH für die Diagnose der Leberepithelverfettung von geringer Bedeutung zu sein, wenngleich Popper bei den von ihm erzeugten experimentellen Fettlebern an weiblichen Ratten höhere Aktivitäten der alkalischen Phosphatase fand (12). Vielleicht kann diese Frage anhand einer größeren Patientenzahl sicherer beantwortet werden.

Bei den elektrophoretischen Analysen fiel auf, daß im Gegensatz zu anderslautenden Literaturangaben nur in 2 Fällen eine Beta-Globulinerhöhung im Zusammenhang mit

einer Gamma-Globulinerhöhung nachgewiesen werden konnte. Gros fand besonders häufig eine Vermehrung der Beta-Globuline und eine meist nur geringgradige Gamma-Globulinerhöhung, die mit einer relativen Verminderung der Albumine einherging (7). Ähnliche Befunde legten auch Kinzelmeier (20), Robbers (13) und Schmitt (15) vor. Bei Kinzelmeier war sogar der Anteil der Beta-Globulinvermehrung höher als der der Gamma-Globulinvermehrung. Die Beobachtung von Kalk, daß erst bei höheren Verfettungsgraden eine pathologische Elektrophorese auftritt, konnten wir bestätigen (9). Wenn auch 25 Patienten mit Verfettungsgrad I 4 mal eine Dysproteinämie aufwiesen, nahm der Anteil der Patienten mit Dysproteinämie mit steigendem Verfettungsgrad zu. Während vom Verfettungsgrad II (n = 37) bei 8 Patienten eine Dysproteinämie gefunden wurde, hatten diejenigen mit Grad III und IV (n = 38) in 15 Fällen eine Dysproteinämie, die zumeist in einer geringgradigen Gamma-Globulinerhöhung in Verbindung mit einer relativen Albuminverminderung bestand. Lediglich bei 4 von diesen Patienten handelte es sich ausschließlich um eine α_2 -Globulinvermehrung. Bei der Beurteilung der Dysproteinämien wurden nur diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen keine Begleitkrankheiten, die ja ebenfalls mit pathologischen Serumeiweißveränderungen einhergehen können, vorlagen. Die unterschiedlichen Befunde der zitierten Autoren können ihre Ursache auch in einer verschiedenen Elektrophoresetechnik haben. Die hier angegebenen Elektrophoresen wurden ausnahmslos auf Zellulose-

Acetat-Folien durchgeführt. Bei allen angewandten Verfahren soll jedoch nicht vergessen werden, daß es sich um semi-quantitative Aussagen handelt, die mit den quantitativen Eiweißbestimmungen nicht ohne weiteres korreliert werden können. Die Variationskoeffizienten weisen bereits innerhalb der einzelnen Fraktionen deutliche Unterschiede auf. Gegenüber der Fettlebercirrhose kommt den Serumeiweißveränderungen bei der "reinen Fettleber" sicher eine geringere Bedeutung zu.

Zusammenfassung:

Anhand eines nicht ausgewählten Krankengutes (n = 100) wurde der diagnostische Wert anamnestischer, klinischer und blutchemischer Kriterien bei histologisch gesicherten Leber-epithelverfettungen verschiedenen Ausmaßes geprüft. Dabei zeigte sich, daß 86 von 100 Untersuchten übergewichtig waren, das durchschnittliche Gesamtübergewicht betrug 23% des Normalgewichtes. Bei 84 Patienten konnte ein chronischer Alkoholabusus (> 80 g Alkohol tgl.), bei 16 Probanden eine diabetische Stoffwechselstörung nachgewiesen werden. Der Anteil der Übergewichtigen betrug in der Gruppe der Alkoholiker 72 von 84, in der Hepatitisgruppe 13 von 16 und bei den Diabetikern 13 von 15. Von den blutchemischen Befunden waren der Bromthaleintest in 90%, die SGOT in 66% und die SGPT

in 58% pathologisch. Den übrigen blutchemischen Parametern scheint bei der Diagnostik der Leberepithelverfettung keine wesentliche Bedeutung zuzukommen. Korrelationsstudien zeigten, daß der Verfettungsgrad mit steigendem Übergewicht zunahm. Die Zeichen der Mesenchymaktivierung fanden sich bei den Verfettungsgraden III und IV häufiger als bei den geringgradigen Leberepithelverfettungen. Auch die Serumtransaminasen (SGPT und SGOT) waren bei den stärkeren Verfettungsgraden III und IV häufiger pathologisch als bei den Verfettungsgraden I und II.

Leberepithelverfettung

Grad I : Geringgradige bis
mäßig ausgeprägte LEV

Grad II : Ausgeprägte LEV, jedoch
<50% des Parenchyms

Grad III: Fettleber mit noch einzelnen
nicht verfetteten
Parenchympartien

Grad IV: Fettleber ohne erhaltenes
Parenchym

ohne Mesenchymaktivierung

mit Mesenchymaktivierung

a) Sternzellaktivierung

b) periportale Mesenchymaktivierung

c) Mischformen

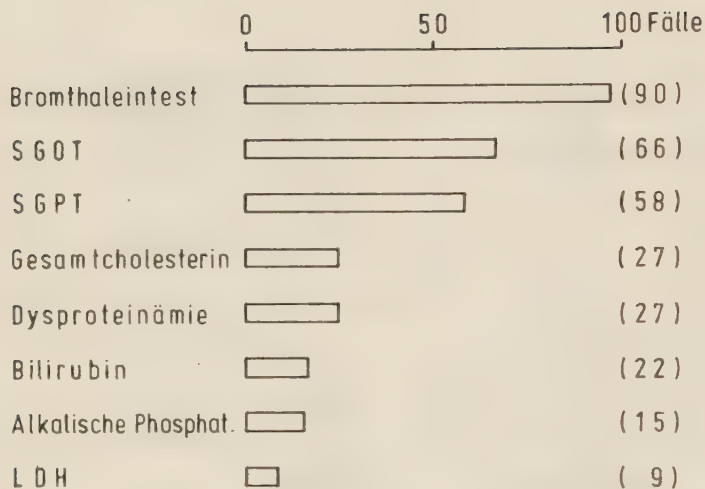
Abb. 1

Einteilung der Leberepithelverfettung nach Verfettungs-
grad und Mesenchymreaktion



Abb. 2

Anamnestische und klinische Daten bei Patienten mit Leberepithelverfettung (n = 100)



Pathologische blutchemische Befunde bei 100 Patienten mit Leberepithelverfettung

Abb. 3

Pathologische blutchemische Befunde bei Patienten mit Leberepithelverfettung (n = 100)

	Verfettungsgrad			
	I	II	III	IV
n	25	37	36	2
ohne Mesenchymaktivierung	16	25	13	-
mit Mesenchymaktivierung	9	12	23	2
a) Sternzelltyp	(1)	(5)	(3)	-
b) Periportaltyp	(7)	(3)	(9)	(1)
c) Mischtyp	(1)	(4)	(11)	(1)

Abb. 4

Histologische Befunde bei Patienten mit Leberepithelverfettung

Literaturverzeichnis

- 1) E. Böhle, W. Erb, W. Siede:
Alkohol und Fettleber,
Internist 6, 247 (1968)
- 2) H. Dittrich, E. Seifert:
Klinische und diagnostische Probleme der Fettleber,
Z. Gastroenterologie 3, 123 (1964)
- 3) H. Dittrich:
Fettleber und Eisenstoffwechsel,
Münch. med. Wschr. 42, 2055 (1965)
- 4) K. Elster:
Mesenchymale Proliferation bei der Fettleber, Ursache
und Folgen,
Pallas, Locham 1968
- 5) R. Gromotka:
Das Problem der Fettleber,
Fortschr. Med. 6, 1 (1965)
- 6) H. Gros:
Die Fettleber und ihre Begutachtung in Wannagat:
Leber und Milz,
Thieme, Stuttgart 1967
- 7) H. Gros, E. Müller:
Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber,
Med. Klin. 60, 125 (1965)
- 8) H. Kaffarnik, W. Gross, R. Juchems:
Über die Treffsicherheit von Laboruntersuchungen in
der Diagnostik der Fettleber,
Münch. med. Wschr. 4, 199 (1967)
- 9) H. Kalk:
Über die Fettleber,
Münch. med. Wschr. 23, 1141 (1965)

- 10) B. Knick, H.J. Lange, K. Heckmann:
Korrelation zwischen latentdiabetischer Stoffwechsel-
lage, Adipositas und Steatosis hepatis,
Dtsch. med. Wschr. 29, 1286 (1965)
- 11) Ch. Lieber:
Alcohol and the liver
in Popper/Schaffner:
Progress in Liver Disease, New York 1961
- 12) H. Popper, F. Schaffner:
Die Leber, Struktur und Funktion,
Thieme, Stuttgart 1961
- 13) H. Robbers, P. Strohfeld, Ch. Krüger:
Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen
Fettleber,
Dtsch. med. Wschr. 3, 113 (1968)
- 14) K. Rommel, M. Torök:
Diagnostik der Fettleber,
Med. Welt 46, 2743 (1967)
- 15) H.J. Schmitt:
Diagnostik der Fettleber,
Z. Gastroenterologie 5, 304 (1967)
- 16) W. Tarnowski:
Störung des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels als
mögliche Ursachen der Fettleber,
Pallas, Locham, 1968
- 17) H. Thaler:
Die Diagnose der Fettleber,
Dtsch. med. Wschr. 48, 2171 (1966)
- 18) G. Wewalka:
Pathologie und Klinik der Fettleber,
Münch. med. Wschr. 1, 135 (1963)

19) E. Wildhirt:

Über die Häufigkeit der Fettleber aus klinischer
Sicht,

Pallas, Locham 1968

20) H. Kinzelmeier, H. Ranft:

Ätiologische Faktoren und klinische Befunde bei Leber-
verfettung,

Z. Gastroenterologie 3, 227 (1963)

Herrn Dr. W. Grabner danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas sowie für die
Unterstützung und die wertvollen Ratschläge
bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. L. Demling danke ich
für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Am 31.5.1947 wurde ich, Ulrike S c h a u e n b u r g , in Hamburg geboren. Nach der Übersiedlung meiner Familie nach Nürnberg im Jahre 1952 wurde ich dort 1953 eingeschult. Meine Volksschulzeit beendete ich 1957 in Erlangen, wohin meine Familie inzwischen verzogen war. Dort trat ich im gleichen Jahr ins Marie-Therese-Gymnasium ein, wo ich 1966 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mein Studium. Im Juli 1972 habe ich an dieser Universität die Ärztliche Prüfung mit Erfolg abgelegt.

Seit dem 30.8.1972 bin ich mit Herrn Alexander Schink verheiratet.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5